

**PEMBENTUKAN DAN KARAKTERISASI SISTEM
BINER IBUPROFEN-ASAM GLUTARAT DENGAN
TEKNIK *SOLVENT DROP GRINDING***

SKRIPSI SARJANA FARMASI



**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2016**

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Saya mahasiswa Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : Triziska
No. BP/NIM/NIDN : 1211013030
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Farmasi
Jenis Tugas Akhir : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul: **“Pembentukan dan Karakterisasi Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat dengan Teknik *Solvent Drop Grinding*”** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Padang, Oktober 2016
Yang menyatakan,



(Triziska)

Skripsi ini Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Menempuh Ujian

Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Andalas

Padang

Disetujui oleh

Pembimbing I



Deni Noviza, S.Farm, M.Si, Apt

Pembimbing II




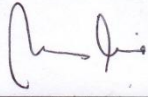



Lili Fitriani, S.Si, M.Pharm.Sc, Apt

Skripsi ini telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Sarjana Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

Pada Tanggal : 25 Oktober 2016

No	Nama	Jabatan	Tanda Tangan
1	Deni Noviza, S.Farm, M.Si, Apt	Ketua	
2	Lili Fitriani, S.Si, M.Pharm.Sc, Apt	Sekretaris	
3	Rahmi Yosmar, S.Farm, M.Farm, Apt	Anggota	
4	Prof. Dr. Hj. Marlina, MS, Apt	Anggota	
5	Prof. Dr. Hj. Dian Handayani, Apt	Anggota	



KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Pembentukan dan Karakterisasi Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat dengan Teknik Solvent Drop Grinding”**.

Selesainya penulisan skripsi ini tidak lepas dari do'a dan dukungan yang diberikan oleh orang tua, keluarga, dan rekan-rekan tercinta. Terimalah ini sebagai wujud bakti dan terima kasih penulis untuk segala cinta, kasih sayang dan pengorbanan yang telah diberikan. Pada kesempatan ini perkenankan penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setulusnya kepada:

1. Ibu Deni Noviza, S.Farm, M.Si, Apt, selaku pembimbing 1 dan -
Ibu Lili Fitriani, S.Si, M.Pharm.Sc, Apt, selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, nasehat, pengarahan, petunjuk serta dukungan kepada penulis selama penelitian dan penulisan skripsi ini.
2. Bapak Prof. Dr. Helmi Arifin, MS, Apt, selaku Penasehat Akademik yang telah mengarahkan, memberikan dorongan, nasehat, dan semangat kepada penulis selama dalam pendidikan.
3. Bapak dan Ibu staf pengajar, Bapak dan Ibu analis laboratorium, dan karyawan-karyawati Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

4. Orang tua dan seluruh keluarga yang senantiasa memberikan dukungan
Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada
semua pihak yang telah membantu penulis. Amin.

Dalam penulisan skripsi ini, penulis menyadari masih banyak terdapat kekurangan dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran yang membangun dari semua pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan pada masa yang akan datang.



Padang, Oktober 2016

Penulis

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan salah satu *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) yang digunakan secara luas sebagai antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen termasuk ke dalam kelas II dengan permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah. Upaya untuk meningkatkan laju disolusi suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua senyawa (sistem biner) yang dapat menghasilkan interaksi fisika dan kimia. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pembentukan sistem biner terhadap ibuprofen menggunakan koformer asam glutarat dengan teknik *Solvent Drop Grinding* terhadap laju kelarutan dan laju disolusinya. Pembentukan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dilakukan dengan perbandingan 1:1 mol dengan cara menggiling sampel yang ditambahkan 0,85mL etanol dengan alat *Planetary ball mill* 500 rpm selama 1 jam. Sebagai pembandingnya juga dilakukan pembentukan campuran fisik ibuprofen-asam glutarat 1:1 mol yang hanya dihomogenkan selama 10 menit. Sampel sistem biner dan campuran fisik ibuprofen-asam glutarat dikarakterisasi dengan difraksi sinar-X (XRD), *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), Distribusi Ukuran Partikel dan *Differential Scanning Electron* (DSC). Selain itu juga dilakukan uji perolehan kembali, uji kelarutan dan uji disolusi untuk melihat adanya perbedaan antara sampel ibuprofen murni, sistem biner dan campuran fisik. Hasil analisa difraksi sinar-X menunjukkan adanya penurunan pada derajat kristalinitas, analisa FT-IR menunjukkan tidak adanya interaksi kimia, analisa SEM menunjukkan adanya pembentukan agregat antara ibuprofen dan asam glutarat yang dibuktikan dengan analisa distribusi ukuran partikel, sistem biner memiliki partikel yang lebih besar dan analisa DSC menunjukkan penurunan titik leleh pada sampel sistem biner. Pembentukan sistem biner ibuprofen-asam glutarat menunjukkan terbentuknya campuran eutektik sederhana yang ditandai dengan penurunan titik leleh pada analisa DSC. Hasil Uji kelarutan pada sampel sistem biner menunjukkan peningkatan 2,21x lebih tinggi dibandingkan bentuk murninya. Hasil uji disolusi juga menunjukkan bahwa pada menit ke-60 sampel sistem biner juga mengalami kenaikan % terdisolusi yakni 92,09%.

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroid anti-inflammation (NSAID) that usually used for the treatment of analgesic, antipyretic and anti-inflammatory. Based on Biopharmaceutical Classification System (BCS) ibuprofen belongs to BCS class II with high permeability and low solubility. Efforts to improve the dissolution rate of a drug poorly soluble in water generally involves the interaction between the two compounds (binary system), which can produce physical and chemical interactions. The aim of this study was to investigate effects of the formation a ibuprofen binary system with glutaric acid by *Solvent Drop Grinding Technique* to the solubility and dissolution rate. The formation of ibuprofen-glutaric acid binary systems ratio 1:1 mole by grinding the sample and added 0,85mL ethanol with planetary ball mill 500 rpm for 1 hour. As the comparison was also made the ibuprofen-glutaric acid physical mixture 1:1 mole by homogenized for 10 minutes. Sample of ibuprofen-glutaric acid binary system and physical mixture was characterized by diffraction anlysis, *Fourier Transform Infra-Red* (FTIR), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), particle size distribution and *Differential Scanning Electron* (DSC). It also did ibuprofen assay, solubility testing and dissolution testing to investigate the difference between pure ibuprofen, a binary system and a physical mixture. The result of X-ray diffraction analysis showed the binary system sample decease in peak intenity, FT-IR analysis showed no chemical interaction, SEM analysis showed the formation of agregation between ibuprofen with glutaric acid was avoidance by analysis of particle size distribution showed binary system has a larger particle size and analysis DSC showed the decrease in the melting point. The formation of ibuprofen-glutaric acid binary system showed a simple eutectic mixtures were characterized by DSC analysis and it was prove by decrease in the melting point. The results of the solubility test on the sample binary system showed more higher than the physical mixture and 2,21x higher than its pure form. The dissolution test results also showed that in the 60 minute sample binary system also increased 92.09%.

DAFTAR ISI

JUDUL

KATA PENGANTAR

ABSTRAK

ABSTRACT

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR LAMPIRAN

I. PENDAHULUAN

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ibuprofen

2.1.1. Tinjauan Umum

2.1.2. Tinjauan Farmakologi

2.1.3. Tinjauan Farmakokinetik

2.2. Asam Glutarat

2.3. Sistem Biner

2.4. Teknik kokristalisasi dalam Sediaan Farmasi

2.4.1. Teknik Pembentukan Kokristal

2.4.2. Pemilihan Koformer

2.5. Kelarutan

2.6. Disolusi

1

5

5

5

5

6

6

7

10

11

12

14

15



2.6.1. Definisi Disolusi	15
2.5.2. Efisiensi Disolusi	16
2.7. Spektrofotometri	17
2.7.1. Tinjauan Umum Spektrofotometri	17
2.7.2. Jenis-jenis Spektrofotometri	17
2.8. Karakterisasi Sistem Biner	18
2.8.1. X-Ray Diffraction (XRD)	18
2.8.2. Fourier Transform Infrared (FTIR)	19
2.8.3. Analisis Scanning Electron Microscopy (SEM)	20
2.8.4. Differential Scanning Calorimetry (DSC)	20
III. PELAKSANAAN PENELITIAN	21
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.2. Alat dan Bahan	21
3.2.1. Alat	21
3.2.2. Bahan	22
3.3. Prosedur Penelitian	22
3.3.1. Pemeriksaan Bahan Baku	22
3.3.2. Pembuatan Campuran Fisik Ibuprofen-Asam Glutarat	22
3.3.3. Pembuatan Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat	23
3.3.4. Evaluasi Ibuprofen Murni, Campuran Fisik dan Sistem Biner Ibuprofen-Asam glutarat	24
3.3.5. Penentuan Perolehan Kembali Ibuprofen dalam Campuran Fisik dan Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat dengan Spektrofotometer	25

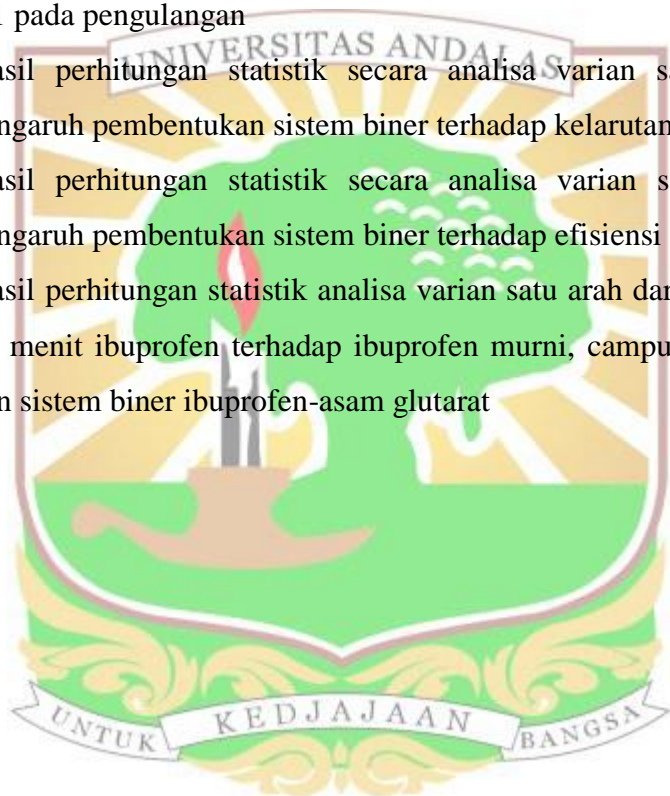
3.3.6. Uji Kelarutan Ibuprofen dalam Air Suling Bebas CO ₂	27
3.3.7. Uji Disolusi	28
3.4. Analisis Data	30
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1. Hasil Penelitian	31
4.1.1. Pemeriksaan Bahan Baku	31
4.1.2. Evaluasi Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat	31
4.1.3. Penentuan Perolehan Kembali Ibuprofen dalam Campuran Fisik dan Sistem Biner dengan Spektrofotometer UV-Vis	33
4.1.4. Uji Kelarutan	33
4.1.5. Uji Disolusi	34
4.1.6. Analisa Data	35
4.2. Pembahasan	35
V. KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1. Kesimpulan	51
5.2. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	56



DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Istilah Kelarutan	15
Tabel 2.	Hasil pemeriksaan bahan baku ibuprofen	56
Tabel 3.	Hasil pemeriksaan bahan baku asam glutarat	57
Tabel 4.	Sertifikat analisis bahan baku ibuprofen	58
Tabel 5.	Sertifikat analisis bahan baku asam glutarat	59
Tabel 6.	Hasil pengukuran difraktogram puncak difraksi pada 2 θ dan intensitas dari ibuprofen, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat menggunakan Software WinPLOTR	61
Tabel 7.	Data spektrum FT-IR pada ibuprofen murni, asam glutarat, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	63
Tabel 8.	Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel ibuprofen, asam glutarat, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	67
Tabel 9.	Data termogram DSC ibuprofen murni, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	69
Tabel 10.	Data serapan ibuprofen dalam metanol	70
Tabel 11.	Hasil perolehan kembali ibuprofen pada campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dalam metanol	72
Tabel 12.	Data serapan ibuprofen dalam air suling bebas CO ₂	73
Tabel 13.	Hasil uji kelarutan serbuk ibuprofen murni, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	75
Tabel 14.	Data serapan ibuprofen dalam dapar fosfat pH 7,2	76
Tabel 15.	Hasil uji disolusi ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,2	78
Tabel 16.	Hasil uji disolusi serbuk ibuprofen dalam campuran fisik ibuprofen-asam glutarat dengan medium dapar fosfat pH 72	79

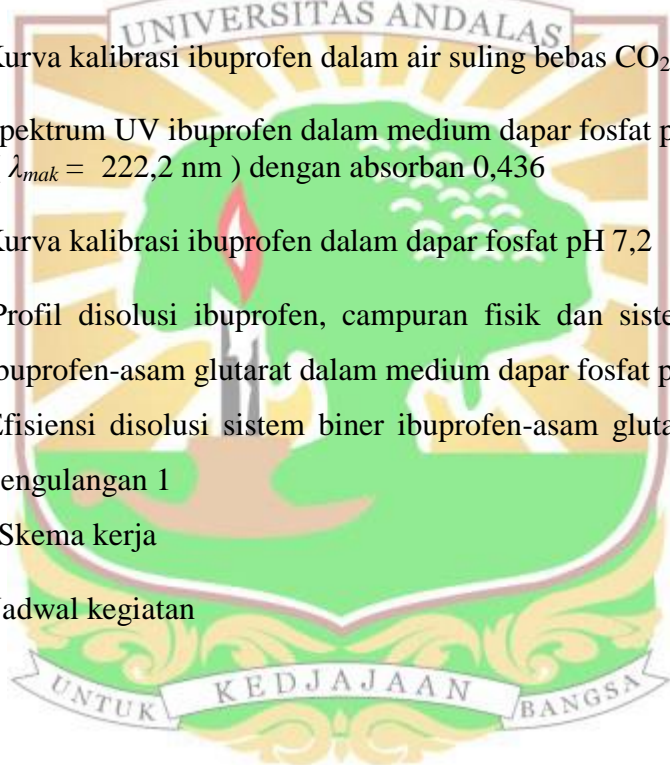
Tabel 17. Hasil uji disolusi ibuprofen dalam sampel sistem biner ibuprofen-asam glutarat dengan medium dapar fosfat pH 7,2	80
Tabel 18. Persentase zat tedisolusi dari ibuprofen, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dalam medium dapar fosfat pH 7,2	81
Tabel 19. Efisiensi disolusi serbuk ibuprofen, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	83
Tabel 20. Persentase zat terdisolusi sistem biner ibuprofen-asam glutarat 1:1 pada pengulangan	97
Tabel 21. Hasil perhitungan statistik secara analisa varian satu arah pengaruh pembentukan sistem biner terhadap kelarutan	99
Tabel 22. Hasil perhitungan statistik secara analisa varian satu arah pengaruh pembentukan sistem biner terhadap efisiensi disolusi	101
Tabel 23. Hasil perhitungan statistik analisa varian satu arah dari nilai Q 60 menit ibuprofen terhadap ibuprofen murni, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	103



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia ibuprofen	5
Gambar 2. Struktur kimia asam glutarat	7
Gambar 3. Tipe interaksi fisika yang terbentuk dari campuran dua zat (A dan B)	8
Gambar 4. Sistem eutektik menunjukkan satu titik lebur bersama	9
Gambar 5. Sistem senyawa molekuler menunjukkan dua titik eutektikum bersama	9
Gambar 6. Sistem peritektikum menunjukkan beberapa titik lebur bersama	10
Gambar 7. Tipe ikatan hidrogen dalam pembentukan kokristal	14
Gambar 8. Profil disolusi obat	16
Gambar 9. Difraktogram sinar-X gabungan	60
Gambar 10. Spektrum FT-IR (a) ibuprofen murni (b) campuran fisik (c) sistem biner ibuprofen asam glutarat	62
Gambar 11. Hasil analisa SEM pada perbesaran 100x (a) ibuprofen murni (b) asam glutarat (c) campuran fisik (d) sistem biner ibuprofen asam glutarat	64
Gambar 12. Hasil analisa SEM pada perbesaran 500x (a) ibuprofen murni (b) asam glutarat (c) campuran fisik (d) sistem biner ibuprofen asam glutarat	65
Gambar 13. Hasil analisa SEM pada perbesaran 1000x (a) ibuprofen murni (b) asam glutarat (c) campuran fisik (d) sistem biner ibuprofen asam glutarat	66
Gambar 14. Kurva distribusi ukuran partikel ibuprofen murni, asam glutarat, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat	68

Gambar 15. Hasil analisa DSC (a) ibuprofen murni (b) asam glutarat (c) campuran fisik (d) sistem biner ibuprofen-asam glutarat	69
Gambar 16. Spektrum UV-Vis ibuprofen dalam metanol ($\lambda_{maks} = 221 \text{ nm}$) dengan absorban 0,388.	70
Gambar 17. Kurva kalibrasi ibuprofen dalam metanol	71
Gambar 18. Spektrum UV ibuprofen dalam air suling bebas CO_2 ($\lambda_{mak} = 222,0 \text{ nm}$) dengan absorban 0,390	73
Gambar 19. Kurva kalibrasi ibuprofen dalam air suling bebas CO_2	74
Gambar 20. Spektrum UV ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,2 ($\lambda_{mak} = 222,2 \text{ nm}$) dengan absorban 0,436	76
Gambar 21. Kurva kalibrasi ibuprofen dalam dapar fosfat pH 7,2	77
Gambar 22. Profil disolusi ibuprofen, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dalam medium dapar fosfat pH 7,2	82
Gambar 23. Efisiensi disolusi sistem biner ibuprofen-asam glutarat pada pengulangan 1	97
Gambar 24. Skema kerja	105
Gambar 25. Jadwal kegiatan	106



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data dan Hasil Penelitian	56
Lampiran 2. Contoh Perhitungan	84
Lampiran 3. Analisis Statistik Menggunakan ANOVA	99
Lampiran 4. Data Pendukung	105



I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ibuprofen merupakan obat *non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) yang digunakan secara luas sebagai antiinflamasi, analgetik dan antipiretik. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) ibuprofen termasuk BCS kelas II dengan sifat permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah. Kelarutan ibuprofen praktis tidak larut dalam air, tetapi sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton, dan kloroform (Xu *et al.*, 2009).

Kelarutan yang rendah, laju disolusi yang lama, ketidakstabilan obat dan sifat higroskopis adalah beberapa alasan yang membuat ketersediaan obat dalam tubuh menjadi rendah. Masalah disolusi dan kelarutan membuat obat sukar untuk diabsorpsi oleh tubuh akibatnya efek obat tidak akan dirasakan oleh pasien. Sedangkan obat yang tidak stabil dan higroskopis akan sulit didistribusikan dan disimpan dalam waktu yang lama (Zaini *et al.*, 2010). Kelarutan ibuprofen yang sangat kecil 46,9 µg/mL pada 37°C dan 29,1 µg/mL pada 25°C di dalam air sehingga peningkatan laju disolusi ibuprofen sangat diperlukan untuk dapat meningkatkan *bioavailabilitas* (Xu *et al.*, 2009).

Upaya untuk meningkatkan laju disolusi suatu senyawa obat yang sukar larut dalam air umumnya melibatkan interaksi antara dua senyawa (sistem biner) atau lebih yang dapat menghasilkan interaksi fisika dan kimia. Contohnya dengan pembentukan dispersi padat ibuprofen dengan bahan tambahan *hydrofil* yang dapat meningkatkan laju disolusinya. (Kadir *et al.*, 2011; Aoki *et al.*, 1997).

Interaksi fisika sistem biner umumnya terjadi pada dua materi yang bermiripan. Kemiripan tersebut umumnya berbasis pada rumus molekul dan struktur internal atau tingkat kesimetrian kisi kristalinnya. Interaksi yang sering ditemukan dalam teknologi farmasi berdasarkan bentuk diagram fase campuran sistem biner digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum (konglomerat), peritektikum (larutan padat) dan senyawa molekuler (kokristal) (Davis *et al.*, 2004; Zaini *et al.*, 2010).

Secara umum penelitian dalam bidang teknologi farmasi yang berkaitan dengan ibuprofen telah dilakukan khususnya di Fakultas Farmasi Universitas Andalas diantaranya, peningkatan laju disolusi dispersi padat ibuprofen (Kurniawati, 2005), sistem dispersi padat ibuprofen-urea (Raiesta, 2007), pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamida dengan metoda *Solid State Grinding* (Firnandes, 2012), pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamid dengan metoda pemanasan tertutup (*Sealed Heated Method*) (Denirus, 2013), identifikasi interaksi fisika ibuprofen dan kafein menggunakan metode analisis termal dan difraksi sinar-X (Monalisa, 2013), pembuatan kokristal ibuprofen-nikotinamid dengan metoda *Solvent Drop Grinding* (Iqbal, 2013), preparasi tablet kokristal ibuprofen-nikotinamida dan evaluasi laju disolusi (Wenny Pratiwi, 2013), interaksi fisika padatan sistem biner ibuprofen-famotidin (Wita, 2014), pembuatan kokristal ibuprofen-famotidine dengan evaluasi uji disolusi (Fillah, 2014) dan pengaruh penggunaan *kosolvent* propilenglikol terhadap kelarutan ibuprofen (Novelia, 2014). Namun perkembangan terkait ibuprofen terus dilakukan guna

menemukan teknik yang optimal untuk dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi ibuprofen secara signifikan.

Salah satu metode baru yang dikembangkan dalam bidang ilmu rekayasa kristal untuk mendapatkan senyawa dengan sifat fisikokimia yang lebih baik terutama dari segi kelarutannya adalah kokristalisasi. Kokristal merupakan campuran yang terdiri dari dua atau lebih molekul padat membentuk satu kisi kristal yang berbeda yang dihubungkan oleh ikatan nonkovalen seperti *hydrogen* (Trask & Jones, 2005).

Dari penelitian terdahulu diketahui bahwa terjadi pembentukan sistem biner antara ibuprofen dengan senyawa lain seperti asam benzoat, asam 3-aminobenzoat dan asam sinamat dengan menggunakan teknik *Solvent Drop Grinding*. Dari penelitian tersebut dapat diperoleh hasil bahwa sistem biner ibuprofen dengan asam benzoat menunjukkan terbentuknya senyawa molekuler (kokristal) yang mengakibatkan peningkatan kelarutan tertinggi yaitu tujuh kali lebih tinggi dengan persentase 660% dibandingkan bentuk murninya (Gangadhar, *et al.*, 2014). Oleh karena itu pada penelitian kali ini dilakukan pembentukan sistem biner ibuprofen dengan senyawa lain yang digunakan sebagai koformer yaitu asam glutarat melalui metode *Solvent Drop Grinding*.

Asam glutarat dengan nama kimia *1,5-pentanedioic acid* merupakan suatu kelompok asam karboksilat dengan rumus molekul $C_5H_8O_4$ dan memiliki bobot molekul 132,11462 g/mol. Asam glutarat berbentuk kristal tidak berwarna atau padatan putih dengan titik leleh berkisar antara 97,5⁰C-98⁰C yang telah digunakan sebagai bahan pembentukan sistem biner kokristalisasi (PubChem, 2016).

Berdasarkan penelitian sebelumnya asam glutarat telah digunakan sebagai koformer dalam pembentukan sistem biner kokristal teofilin dan piracetam yang masing-masingnya meningkatkan kelarutan dari bentuk murninya (Bian *et al.*, 2013; Mcnamara *et al.*, 2006).

Solvent Drop Grinding merupakan salah satu teknik dengan cara penggilingan yang diikuti dengan penambahan sedikit pelarut. Pelarut yang digunakan adalah pelarut yang dapat melarutkan kedua zat yang berguna sebagai katalis untuk mempercepat reaksi pembentukan kokristal. Teknik *Solvent Drop Grinding* memiliki keuntungan dibandingkan metode lain, seperti kemampuan untuk mengendalikan terbentuknya polimorf, kristalisasi lebih baik, serta meningkatkan selektivitas kokristalisasi (Vitthalrao *et al.*, 2013).

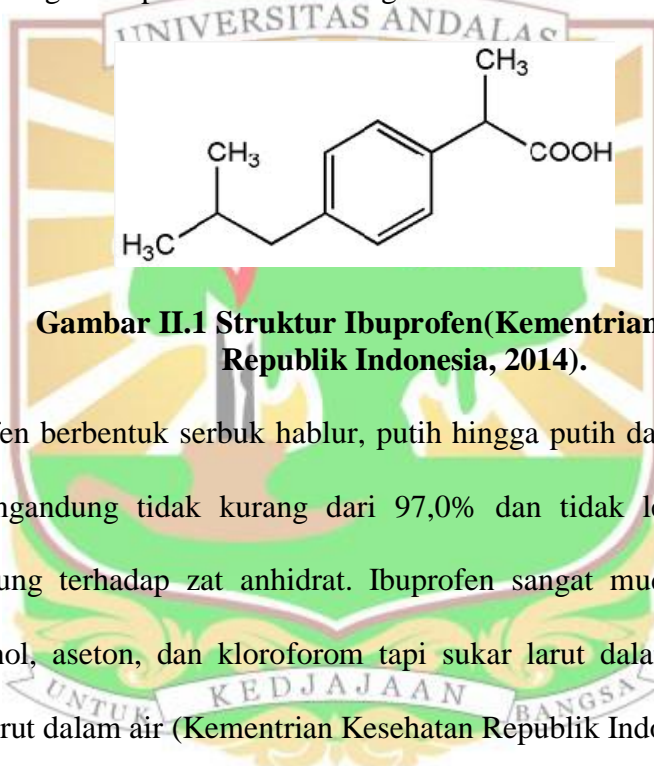
Oleh karena itu pada penelitian kali ini dilakukan pembentukan sistem biner dengan teknik *Solvent Drop Grinding* ibuprofen menggunakan koformer asam glutarat dengan tujuan meningkatkan kelarutan dari ibuprofen sehingga dapat meningkatkan laju disolusinya. Selain itu, untuk mengevaluasi kristal yang terbentuk dilakukan juga karakterisasi dengan *X-Ray Diffraction*, *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Scanning Electrone Microscope* (SEM), Distribusi ukuran partikel dan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC).

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ibuprofen

2.1.1 Tinjauan Umum

Ibuprofen mempunyai nama kimia 1-2-(*P-isobutilfenil*) asam propionat). Rumus molekul dari ibuprofen adalah $C_{13}H_{18}O_2$ dengan berat molekul 206,28 g/mol. Rumus bangun ibuprofen adalah sebagai berikut:



Gambar II.1 Struktur Ibuprofen(Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Ibuprofen berbentuk serbuk hablur, putih hingga putih dan berbau lemah. Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103% $C_{13}H_{18}O_2$ dihitung terhadap zat anhidrat. Ibuprofen sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton, dan kloroform tapi sukar larut dalam etilasetat dan praktis tidak larut dalam air (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

2.1.2 Tinjauan Farmakologi

Ibuprofen merupakan kelompok *Non Steroid Inflammation Drug* (NSAID) yang digunakan sebagai analgetik dan antipiretik. Mekanisme kerja dari ibuprofen dengan cara menghambat enzim siklooksigenase 1 dan 2 sehingga efektif untuk pengobatan gangguan inflamasi dan kondisi yang menyakitkan seperti sakit kepala, *gout*, *osteoarthritis* dan juga untuk mengobati nyeri ringan sampai sedang

seperti *dismenorea*. Ibuprofen dilaporkan menimbulkan efek samping diantaranya ketidaknyamanan lambung seperti mual, *dispepsia*, *anoreksia*, sakit perut, perut kembung, dan diare (Sweetman S.C., 2009; Xu *et al.*, 2009).

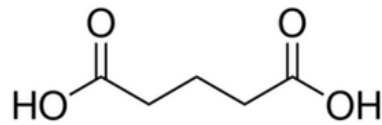
2.1.3 Tinjauan Farmakokinetik

Ibuprofen merupakan asam lemah dengan permeabilitas yang tinggi karena 99,9% tidak terion didalam lambung. Ibuprofen memiliki pH 2,1 dan pKa 4,43 serta titik lebur 70⁰C-78⁰C. Ibuprofen diabsorbsi melalui pemberian secara oral pada usus. Konsentrasi plasma maksimum biasanya tidak lebih dari 1-2 jam dan ibuprofen terikat pada protein plasma lebih dari 99% serta dieliminasi sebagian besar melalui urin dengan waktu paruh 1,8 -2,4 jam (Gangadhar *et al.*, 2014; Sweetman S.C., 2009).

2.2 Asam Glutarat

Asam glutarat merupakan eksipien dengan nama kimia 1,5 - *pentanedioic acid*. Asam glutarat memiliki nama lain diantaranya *pentanedioic acid*, *1,3-propanedicarboxyl acid*, *glutarate*, *pentandioate*, *1,5-pentanedioate*. Asam glutarat merupakan asam karboksilat *linear* dengan rumus molekul C₅H₈O₄ dan berat molekul 132,11462 g/mol. Asam glutarat berbentuk kristal yang tidak berwarna dengan titik leleh 97,5⁰C-98⁰C, pKa 4,3 dengan sifat kelarutan yang mudah larut dalam alkohol dan eter.

Rumus bangun asam glutarat adalah sebagai berikut:

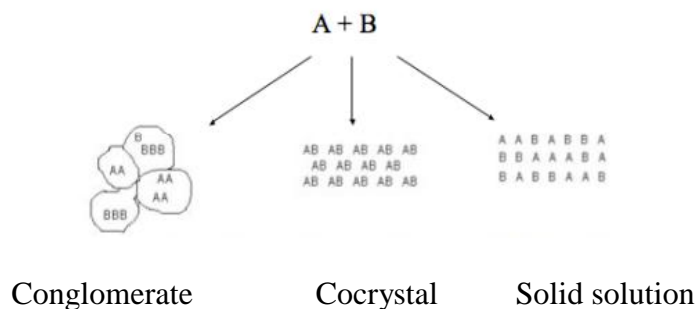


Gambar II.2 Rumus struktur asam glutarat (PubChem, 2016).

Asam glutarat dapat digunakan sebagai pembentukan kokristal, seperti yang telah dilakukan pada penelitian pembentukan kokristal piracetam yang menghasilkan peningkatan laju kelarutannya (PubChem, 2016; Bian *et al.*, 2013). Selain menjadi bahan tambahan makanan yang alami, asam glutarat juga merupakan *metabolit intermediat* dari asam lemak, triptofan, dan metabolisme lisin (Mcnamara *et al.*, 2006).

2.3 Sistem Biner

Berdasarkan bentuk diagram fase campuran sistem biner, interaksi fisika dapat digolongkan menjadi sistem interaksi fisika eutektikum (konglomerat), peritektikum (larutan padat), dan senyawa molekuler (kokristal) (Davis *et al.*, 2004; Nugrahani *et al.*, 2007).



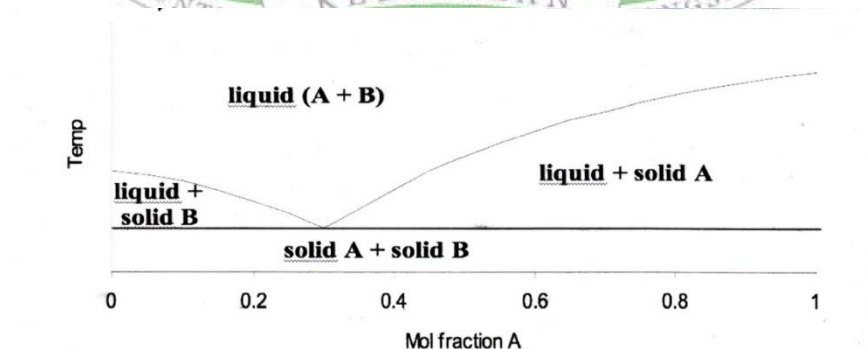
Gambar II.3. Tipe interaksi fisika yang terbentuk dari campuran dua zat (A dan B) (Davis *et al.*, 2004).

Tiga jenis interaksi padatan yang terbentuk jika diamati dari karakteristik termal antara campuran fase leburan kedua komponen yaitu:

A. Konglomerat/campuran eutektik

Campuran eutektik merupakan campuran yang disusun oleh molekul yang terikat lemah antar sesamanya, tetapi tidak memperlihatkan pembentukan interaksi kimia. Kehadiran setiap komponen menurunkan titik leleh yang lain, sehingga titik leleh menurun dari kedua sisi diagram dan pada kurva menunjukkan satu titik lebur yang minimum. (Davis *et al.*, 2004).

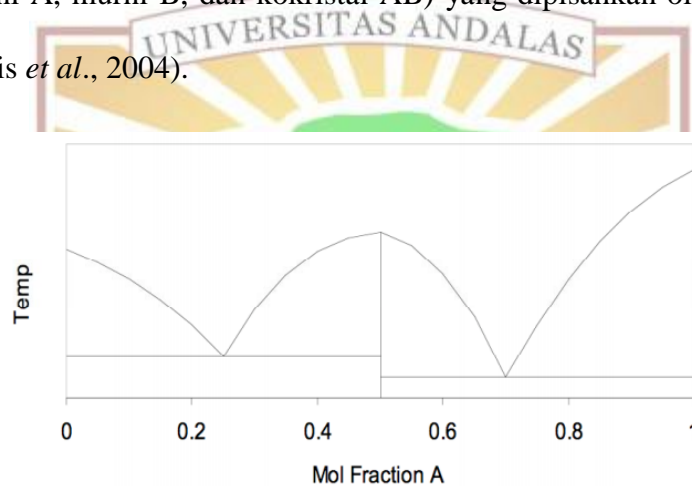
Campuran eutektik juga menunjukkan kedua komponen yang tetap berada pada zona kristalin terpisah. Sistem campuran eutektikum tidak mengubah struktur kristal namun merubah ukuran kristal menjadi lebih kecil, sedangkan campuran peritektikum dan senyawa molekuler mengubah struktur kristal. Perubahan ukuran dan struktur kristal mengubah karakteristik termodinamika dan luas permukaan kristal sehingga dapat menyebabkan perubahan profil disolusi dan farmakokinetika dari bahan aktif (Nugrahani *et al.*, 2007).



Gambar II.4. Sistem eutektikum menunjukkan satu titik lebur bersama (Davis *et al.*, 2004).

B. Sistem Senyawa Molekuler (Kokristal)

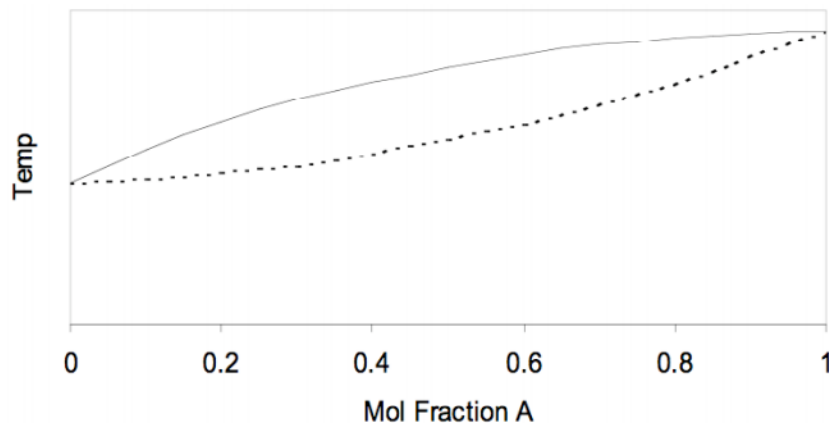
Kokristal atau senyawa molekuler merupakan senyawa yang pada zona pencampuran terbentuk fase padat yang mempunyai sifat-sifat yang berbeda dari kedua komponen pembentuknya. Ketika suatu senyawa (fase kokristal) dari stoikiometri AB terbentuk, diagram memiliki penampilan umum ditunjukkan pada Gambar II.5, dengan tiga titik leleh maksimal (murni A, murni B, dan kokristal AB) yang dipisahkan oleh dua eutektik (Davis *et al.*, 2004).



Gambar II.5. Sistem senyawa molekuler menunjukkan dua titik eutektikum bersama (Davis *et al.*, 2004).

C. Sistem Peritektikum (Larutan Padat)

Sistem Peritektikum (Larutan Padat) merupakan sistem dimana kedua komponen bercampur dalam fase padat yang homogen. Ketika larutan padat yang ideal terbentuk, titik leleh meningkat lancar seperti yang ditunjukkan pada Gambar II.6. Diagram larutan padat dapat menunjukkan maksimum atau minimum (Davis *et al.*, 2004; Zaini *et al.*, 2010).



Gambar II.6. Sistem peritektikum menunjukkan beberapa titik lebur bersama (Davis *et al.*, 2004).

2.4 Teknik Kokristalisasi dalam Sediaan Farmasi

Kokristal merupakan campuran dua atau lebih bahan yang biasanya terdiri dari API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) dan koformer (*Cocrytal Former*) dengan perbandingan stoikiometri tertentu yang saling terikat dalam suatu kisi kristal melalui ikatan non-kovalen khususnya ikatan *hydrogen* (Almarsson & Zaworotko, 2004; Vishweshwar *et al.*, 2006).

Kokristal merupakan perkembangan baru dibidang farmasetika yang memungkinkan untuk dapat mengubah sifat fisikokimia suatu zat aktif obat seperti kelarutan, titik leleh, bioavaibilitas dan kestabilan (Sun, 2009).

2.4.1 Teknik Pembentukan Kokristal

Secara garis besar, teknik pembuatan kokristal dapat dibagi menjadi:

A. Teknik *Solvent Evaporation*

Teknik *Solvent Evaporation* merupakan teknik yang umum digunakan untuk pembentukan kokristal. Dalam teknik ini bahan obat dan komponen kokristal atau pembentuk kokristal diambil dalam rasio stoikiometri dan

dilarutkan dalam pelarut umum. Selanjutnya pelarut dibiarkan menguap perlahan. Untuk membentuk hasil yang optimal selama penguapan kestabilan termodinamika molekul harus selalu dipertimbangkan. Kelemahan utama dari proses penguapan adalah sulit dilakukan jika dalam skala besar (Chandramouli *et al.*, 2012; Vitthalrao *et al.*, 2013).

B. Teknik *Solid State Grinding*

Teknik *Solid State Grinding* merupakan alternatif proses pembentukan kokristal. Teknik ini dilakukan dengan cara melakukan penggilingan mekanis. Pembentukan kokristal dilakukan dengan cara mengambil sejumlah bahan obat dan koformer pada perbandingan stoikiometri tertentu, selanjutnya dilakukan penggilingan manual menggunakan alu atau menggiling dengan cara mekanik menggunakan *Ball Mill*. Waktu penggilingan normal adalah 60 menit. Teknik *Solid State Grinding* memiliki keuntungan lebih selektif dan sederhana (Chandramouli *et al.*, 2012; Vitthalrao *et al.*, 2013).

C. Teknik *Melting*

Teknik *Melting* merupakan cara pembentukan kokristal yang dilakukan dengan cara melelehkan kedua komponen bahan obat dan koformer secara bersama-sama, selanjutnya untuk mendapatkan kokristal dilakukan pendinginan (Chandramouli *et al.*, 2012).

D. Teknik *Solvent Drop Grinding*

Teknik *Solvent Drop Grinding* merupakan teknik yang digunakan dalam pembentukan kokristal. Teknik ini melibatkan penggilingan sejumlah

stoikiometri dari bahan obat dan koformer dengan bantuan kecil cairan atau pelarut yang digunakan sebagai katalis. Teknik ini dikembangkan untuk meningkatkan kecepatan pembentukan kokristal. Teknik *Solvent Drop Grinding* memiliki kelebihan dibandingkan *Solid State Grinding* seperti kemampuan untuk mengendalikan produksi polimorf, kristalinitas produk yang lebih baik dan dapat digunakan untuk lingkup lebih besar (Chandramouli *et al.*, 2012; Vitthalrao *et al.*, 2013).

2.4.2 Pemilihan koformer

Teknik kristal difokuskan pada pemahaman terhadap interaksi intermolekul yang mengarah pada supermolekul. Pemilihan koformer pada pembentukan kokristal berdasarkan pada pendekatan “*Synthon*”, dengan mempelajari pola ikatan hidrogen zat padat kristalin. *Synthon* (unit struktural dalam molekul yang memungkinkan untuk perlakuan sintesis) yang mengarahkan kepada formasi kokristal (Vishweshwar *et al.*, 2006).

Pemahaman mendalam tentang kimia supramolekul dan gugus fungsional dalam suatu molekul adalah prasyarat untuk merancang kokristal karena akan memfasilitasi pemilihan senyawa pembentuk kokristal yang sesuai. Gugus fungsional seperti asam karboksilat, amida dan alkohol adalah gugus fungsional yang umum digunakan untuk pembentukan *Synthon* supramolekular dalam merancang kokristal baru (Vishweshwar *et al.*, 2006).

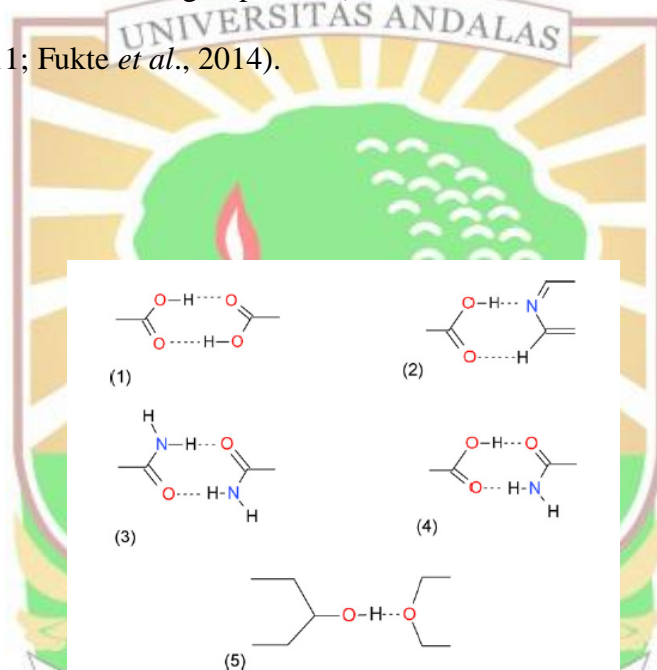
Supramolekul *synthon* dapat dikategorikan menjadi :

A. Supramolekul *homosynthon*

Supramolekul *homosynthon* terjadi antara dua gugus yang sama. Contoh, antar sesama asam karboksilat, atau antar gugus amida.

B. Supramolekul *heterosynthon*

Supramolekul *heterosynthon* terjadi antara gugus berbeda. Contoh, antara gugus asam karboksilat dengan amida, antara alkohol dengan eter, atau asam karboksilat dengan piridin (Vishweshwar *et al.*, 2006; Ning Qiao *et al.*, 2011; Fukte *et al.*, 2014).



Gambar II.7. Tipe ikatan hidrogen dalam pembentukan kokristal (1) asam karboksilat *homosynthon* dengan ikatan C=O - - H-O (2) *heterosynthon* antara asam karboksilat dengan asam piridin (3) *homosynthon* antara sesama gugus amida dengan ikatan C=O - - H-N (4) *heterosynthon* antara asam karboksilat dan amida (5) ikatan antara alkohol dan eter (N Qiao *et al.*, 2011).

2.5 Kelarutan

Kelarutan dapat dinyatakan sebagai jumlah gram zat terlarut yang larut dalam sejumlah mL pelarutnya. Kelarutan suatu zat sangat bergantung pada sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut pada suhu, tekanan, dan pH larutan hingga mencapai suatu titik kejenuhan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Berikut istilah-istilah kelarutan:

Istilah	Bagian pelarut yang dibutuhkan untuk 1 bagian zat terlarut
Sangat Mudah Larut	Kurang dari 1 bagian
Mudah Larut	1 sampai 10 bagian
Larut	10 sampai 30 bagian
Agak Sukar Larut	30 sampai 100 bagian
Sukar Larut	100 sampai 1000 bagian
Sangat Sukar Larut	1000 sampai 10.000 bagian
Praktis Tidak Larut	Lebih dari 10.000 bagian

Tabel II.1. Istilah kelarutan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan diantaranya ukuran partikel, partikel yang kecil memiliki luas permukaan lebih besar sehingga memungkinkan interaksi yang luas dengan pelarut. Selanjutnya kenaikan suhu dapat meningkatkan kelarutan, karena pada suhu yang lebih tinggi terjadi penyerapan energi sehingga kelarutan akan meningkat. Selain itu, untuk zat terlarut dalam bentuk gas, peningkatan tekanan akan meningkatkan kelarutannya (Chaudhary *et al.*, 2012).

2.6 Disolusi

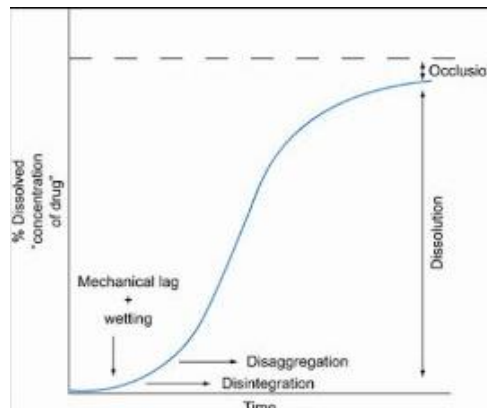
2.6.1 Definisi Disolusi

Disolusi adalah proses dimana bahan padat melarut ke dalam medium pelarutannya yang dikontrol oleh afinitas antara zat padat dengan medium. Disolusi merupakan salah satu pendekatan untuk dapat meramalkan ketersediaan hayati obat di dalam tubuh (Abdou, 1989).

Laju disolusi merupakan kecepatan melarutnya suatu obat yang diberikan secara oral dalam suatu waktu tertentu, yang dapat diperoleh dari proses uji disolusi. Proses disolusi ini dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan dari sediaan padat, kemampuan penetrasi medium ke dalam sediaan padat, desintegrasi dan deagregasi (Abdou, 1989).

2.6.2 Efisiensi Disolusi

Efisiensi disolusi merupakan parameter yang cocok untuk evaluasi disolusi *in vitro*. Efisiensi disolusi adalah perbandingan antar luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu (t) dengan luas empat persegi pada waktu zat aktif terdisolusi mencapai 100%. Penggunaan metode ini mempunyai beberapa keuntungan, antara lain dapat menggambarkan semua titik pada kurva laju disolusi identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo* (Abdou, 1989).



Gambar II.8. Profil disolusi obat (Abdou, 1989).

Secara matematis, efisiensi disolusi obat dari suatu sediaan tablet atau kapsul adalah :

$$\text{Efisiensi Disolusi (ED)} = \frac{\text{Luas daerah dibawah kurva}}{\text{Luas persegi panjang}} \times 100\%$$

2.7 Spektrofotometri

2.7.1 Tinjauan Umum Spektrofotometri

Spektrofotometri merupakan salah satu metode dalam kimia analisis yang digunakan untuk menentukan komposisi suatu sampel baik secara kuantitatif dan kualitatif yang didasarkan pada interaksi antara materi dengan cahaya. Peralatan yang digunakan dalam spektrofotometri disebut spektrofotometer. Cahaya yang dimaksud dapat berupa cahaya visibel, UV dan inframerah, sedangkan materi dapat berupa atom dan molekul namun yang lebih berperan adalah elektron valensi (Gandhimathi *et al.*, 2012; Behera *et al.*, 2012).

2.7.2 Jenis-jenis Spektrofotometri

Spektrofotometri terdiri dari beberapa jenis berdasarkan sumber cahaya yang digunakan. Diantaranya adalah sebagai berikut

1. Spektrofotometri Vis (*Visible*)

Pada spektrofotometri *Visible* yang digunakan sebagai sumber sinar/energi adalah cahaya tampak (*Visible*). Cahaya *visible* termasuk *spectrum* elektromagnetik yang dapat ditangkap oleh mata manusia. Panjang gelombang sinar tampak adalah 380-750 nm.

2. Spektrofotometri UV (Ultra Violet)

Sinar UV memiliki panjang gelombang 190-380 nm. Sebagai sumber sinar dapat digunakan lampu deuterium. Deuterium disebut juga *heavy hydrogen* yang merupakan isotop *hydrogen* yang stabil dan terdapat berlimpah dilaut dan didaratan. Karena sinar UV tidak dapat dideteksi oleh mata manusia maka senyawa yang dapat menyerap sinar ini merupakan senyawa yang tidak memiliki warna, bening dan transparan.

3. Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometri UV-Vis merupakan gabungan antara spektrofotometri UV dan *Visible*. Menggunakan dua buah sumber cahaya berbeda, sumber cahaya UV dan sumber cahaya *visible* (Gandhimathi *et al.*, 2012).

2.8 Karakterisasi Sistem Biner

2.8.1 *X-Ray Diffraction (XRD)*

Difraksi Sinar X merupakan alat yang digunakan untuk mengkarakterisasi struktur kristal, ukuran kristal dari suatu bahan padat. Semua bahan yang mengandung kristal tertentu ketika dianalisa menggunakan XRD akan memunculkan puncak-puncak yang spesifik (Dewi *et al.*, 2014).

Jika cahaya dibiarkan mengenai suatu permukaan yang terdiri dari suatu seri lempengan atau garis-garis yang satu sama lainnya berjarak kurang lebih sama dengan panjang gelombang cahaya tersebut, maka berkas cahaya tersebut akan didifraksikan dan berbagai radiasinya akan didispersikan menjadi suatu seri spektrum (Dewi *et al.*, 2014).

Karakterisasi utama kokristal menggunakan teknik difraksi sinar-X serbuk. Jika pola difraksi sinar-X serbuk hasil pembuatan kokristal berbeda dengan pola difraksi campuran fisik dan komponen-komponen pembentuknya, maka dapat disimpulkan terbentuknya fasa kristalin baru (Gozali *et al.*, 2012).

2.8.2 *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan suatu alat yang digunakan untuk mengidentifikasi sampel yang tidak diketahui, menentukan kualitas sampel, dan menentukan jumlah komponen dalam suatu campuran (Roni *et al.*, 2011). FTIR telah sering digunakan untuk mengkarakterisasi interaksi obat-koformer didalam kokristal. Adanya perubahan bentuk spektrum serapan dapat dilihat dengan membandingkan spektrum serapan masing-masing dari zat obat dan

koformer dengan kokristal yang dihasilkan. Hal yang dapat menyebabkan perubahan spektrum serapan adalah adanya ikatan hidrogen pada kokristal (Erlianti *et al.*, 2015).

Peralatan spektrofotometer inframerah akan memisahkan frekuensi dari masing-masing energi yang diemisikan dari sumber inframerah. Pemisahan ini dilakukan dengan bantuan prisma atau kisi-kisi. Prisma inframerah bekerja dengan memisahkan cahaya inframerah menjadi frekuensi-frekuensi tertentu, sedangkan kisi merupakan elemen *dispersive* yang memisahkan frekuensi energi inframerah lebih baik. Detektor akan mengukur energi tiap frekuensi yang melewati sampel dan akan menghasilkan spektrum yang merupakan plot antara intensitas dengan frekuensi (Roni *et al.*, 2011).

2.8.3 Analisa Scanning Electrone Microscope (SEM)

Scanning Electron Microscopy (SEM) merupakan alat yang digunakan untuk mengetahui morfologi permukaan bahan. Karakterisasi bahan menggunakan SEM dimanfaatkan untuk melihat struktur morfologi permukaan dan ukuran butiran. SEM juga dapat digunakan untuk melihat morfologi suatu kristal. Penggunaan SEM dapat dilakukan dengan cara mengambil sejumlah sampel dan ditempelkan pada *specimen holder* dengan cara ditaburkan pada *double sticky tape* berdiameter 8 mm yang bebas kotoran dan tidak berminyak (Dewi *et al.*, 2014).

2.8.4 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential scanning calorimetri (DSC) adalah metode karakterisasi fisik yang digunakan untuk mempelajari sifat termal suatu polimer, kopolimer, campuran polimer dan komposit. DSC merupakan teknik analisis termal yang paling luas penggunaannya untuk mengetahui sifat termal kokristal. Alat DSC diprogram pada rentang suhu 30-200°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit. Metode DSC dapat menunjukkan transisi fase baik endotermik maupun eksotermik. Perbedaan suhu fase transisi seperti titik lebur dapat menunjukkan adanya senyawa molekul atau kokristal baru (Gozali *et al.*, 2012)



III. PELAKSANAAN PENELITIAN

3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama empat bulan di Laboratorium Farmasi Fisika dan Farmakokinetika, Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Steril, Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat, Laboratorium Kimia Farmasi, Laboratorium Analisa Fisiko Kimia, Laboratorium Kimia Anorganik Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas, Laboratorium Instrumen Jurusan Kimia dan Fisika FMIPA Universitas Negeri Padang, Laboratorium Metalogi Teknik Mesin Universitas Andalas, Kopertis Wilayah X, Laboratorium Central Stifam Padang dan Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gajah Mada.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Planetary Ball Mill (FRITSCH, pulverisette 7), timbangan analitik (Shimadzu-AUX 220), alat uji disolusi (SR8 Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument), Difraktometer Sinar-X Serbuk (XRD X'pert Powder dy3688), *Scanning Electron Microscope* (HITACHI tipe S-3400N), *Differential Scanning Calorimetry* (Shimadzu DSC-60 Plus), Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1700), FT-IR (PerkinElmer FTIR Spektrofotometer Frontier), *Orbital Shaker* (Gemmy Orbital Shaker Model: VRN-480), hot plate, mikroskop

optik, optilab, kertas saring *Whatman*, desikator, aluminium foil, pipet ukur dan alat gelas standar laboratorium lainnya.

3.2.2 Bahan

Ibuprofen (Dexa Medica), asam glutarat (Sigma), etanol 96% (Brataco), metanol 96% (Brataco), air suling bebas CO₂ dan dapar pospat pH 7,2.

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku ibuprofen dan asam glutarat dilakukan sesuai dengan farmakope V dan Pubchem meliputi pemeriksaan organoleptis (bentuk, warna, dan bau), kelarutan, identifikasi dari panjang gelombang ibuprofen menggunakan spektrofotometer UV-Vis dan identifikasi difraksi sinar-X, DSC, FT-IR, SEM.

3.3.2 Pembuatan Campuran Fisik Ibuprofen-Asam Glutarat

Ditimbang ibuprofen dan asam glutarat masing-masing dengan perbandingan 1:1 mol (2,0628 gram : 1,3211 gram). Ibuprofen-asam glutarat dicampurkan hingga homogen selama 10 menit. Sampel disimpan dalam wadah yang tertutup rapat dalam desikator

3.3.3 Pembuatan Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat

Ditimbang ibuprofen dan asam glutarat masing-masing dengan perbandingan 1:1 mol (2,0628 gram : 1,3211 gram). Ibuprofen-asam glutarat dicampurkan, lalu ditetesi sejumlah 0,845 mL etanol dan digiling dengan alat *milling* selama 60 menit dengan kecepatan 500 rpm. Hasil penggilingan disimpan pada wadah tertutup rapat dalam desikator (Hashib *et al.*, 2015).

Perhitungan jumlah pelarut yang digunakan, yaitu: (Friscic *et al.*, 2008).

$$\eta = \frac{v(\text{Liquid } \mu\text{L})}{m(\text{sample } \text{mg})}$$

Keterangan :

η = efisiensi ($\mu\text{L}/\text{mg}$), dimana efisiensi *solvent drop grinding* $\eta=0,25 \mu\text{L}/\text{mg}$

v = volume pelarut (mL)

m = berat campuran kokristal (mg)

Berikut perhitungan jumlah etanol yang akan digunakan dalam katalis pembuatan kokristal ibuprofen-asam glutarat:



$$\eta = \frac{v(\text{Liquid } \mu\text{L})}{m(\text{sample } \text{mg})}$$

$$0,25 \mu\text{L}/\text{mg} = \frac{v}{3383,4 \text{ mg}}$$

$$v = 845,85 \mu\text{L}$$

$$v = 0,84585 \text{ mL}$$

3.3.4 Evaluasi Ibuprofen Murni, Asam Glutarat, Campuran Fisik, dan Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat.

1. Analisa X-Ray Diffraction (XRD)

Analisa difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat XRD. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter Ka, voltase 40 kV, arus 30 mA. Analisa dilakukan pada ibuprofen murni, asam glutarat murni, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat (Gangadhar *et al.*, 2014).

2. Analisa Fourier Transform Infrared (FTIR)

Sampel diletakkan diatas sampel holder hingga menutupi semua permukaan. Analisa dilakukan pada ibuprofen murni, asam glutarat murni,

campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat (Gangadhar *et al.*, 2014).

3. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Sejumlah sampel ditempelkan pada *specimen holder* dengan cara ditaburkan pada *double sticky tape* berdiameter 8 mm yang bebas kotoran dan tidak berminyak. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM. Analisa dilakukan pada ibuprofen murni, asam glutarat murni, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat (Gangadhar *et al.*, 2014; Dewi *et al.*, 2014).

4. Analisis Distribusi Ukuran Partikel

Analisis distribusi ukuran partikel dilakukan terhadap ibuprofen murni, asam glutarat, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen – asam glutarat dengan metode *microskopis* optik menggunakan mikroskop dan optilab *viewer* yang dipasang pada lensa okuler mikroskop. Terlebih dahulu partikel sampel disuspensikan dalam paraffin cair kemudian diamati dibawah mikroskop. Pemandangan dalam mikroskop diproyeksikan kelayar atau monitor dimana partikel-partikel tersebut lebih mudah diukur. Partikel-partikel diukur sepanjang garis tetap yang dibuat vertikal melewati pusat partikel. Jumlah partikel yang dihitung sebanyak 1000 partikel untuk mendapatkan suatu perkiraan yang baik dari distribusi ukuran partikel (Voigt, 1994).

5. Analisa Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC). Sampel diletakkan pada pan aluminium yang tertutup. Alat DSC diprogram pada rentang suhu 30⁰C sampai 200⁰C dengan kecepatan pemanasan 10⁰C per menit. Analisa dilakukan pada ibuprofen murni, asam glutarat murni, campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat (Gangadhar *et al.*, 2014; Mcnamara et al., 2006).

3.3.5 Penentuan Perolehan Kembali Ibuprofen dalam Campuran Fisik dan Sistem Biner Ibuprofen-Asam Glutarat dengan Spektrofotometer

1. Pembuatan Larutan Induk Ibuprofen

Ditimbang 10 mg ibuprofen kemudian dilarutkan dalam metanol pada labu ukur 10 mL hingga tanda batas, kemudian dikocok sampai larut (konsentrasi 1000 µg/mL). Kemudian dipipet 1 mL larutan tersebut dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL, encerkan dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 100 µg/mL).

2. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ibuprofen

Sebanyak 0,8 mL larutan induk ibuprofen (konsentrasi 100 µg/mL) dipipet dan dimasukkan dalam labu ukur 10 mL. Cukupkan volume dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 8 µg/mL). Sampel diukur pada panjang gelombang 200–400 nm.

3. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen

Untuk pembuatan seri larutan ibuprofen dilakukan dengan cara dipipet sebanyak 0,6 mL ; 0,8 mL ; 1 mL ; 1,2 mL ; 1,4 mL larutan induk ibuprofen (konsentrasi

100 μ g/mL) masing-masing dimasukkan kedalam labu ukur 10mL kemudian dicukupkan dengan metanol hingga tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi bertingkat larutan analit ibuprofen 6 μ g/mL ; 8 μ g/mL ; 10 μ g/mL ; 12 μ g/mL ; 14 μ g/mL. Serapan masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang 221 nm.

4. Penetapan Perolehan Kembali Ibuprofen dalam Campuran Fisik dan Sistem Biner

Campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat masing-masing ditimbang setara dengan 10 mg ibuprofen. Serbuk dimasukkan kedalam labu ukur 10mL, cukupkan volume dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 1000 μ g/mL). Ambil 1 mL dari larutan tersebut, masukkan kedalam labu 10mL dan cukupkan volume dengan metanol sampai tanda batas (konsentrasi 100 μ g/mL). Kemudian ambil 0,7 mL dari larutan tersebut, masukkan kedalam labu ukur 10 mL dan cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 7 μ g/mL). Ukur serapan larutan tersebut pada panjang gelombang 221 nm. Kadar perolehan kembali ibuprofen dalam campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

3.3.6 Uji Kelarutan Ibuprofen dalam Air Suling Bebas CO₂

1. Pembuatan Larutan Induk Ibuprofen

Ditimbang seksama 25 mg ibuprofen dan dimasukkan kedalam labu ukur 25 mL. Larutan dengan 10mL metanol kemudian dicukupkan dengan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas dan dikocok sampai larut (konsentrasi 1000 μ g/mL). Kemudian dipipet 1 mL larutan tersebut dan masukkan ke

dalam labu ukur 10 mL, encerkan dengan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas (konsentrasi 100µg/mL).

2. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ibuprofen

Sejumlah 0,8mL larutan induk ibuprofen (konsentrasi 100µg/mL) dipipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL. Cukupkan volume dengan air suling bebas CO₂ sampai tanda batas (konsentrasi 8µg/mL). Ukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm.

3. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Air Suling Bebas CO₂

Sebanyak 0,4mL ; 0,6mL ; 0,8mL ; 1mL ; 1,2mL larutan induk ibuprofen (konsentrasi 100µg/mL) masing-masing dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL kemudian dicukupkan dengan air suling bebas CO₂ hingga tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi bertingkat larutan analit ibuprofen 4µg/mL ; 6µg/mL ; 8µg/mL ; 10µg/mL ; 12µg/mL. Serapan masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang 222,0 nm.

4. Uji Kelarutan Serbuk Ibuprofen, Campuran Fisik dan Sistem Biner Uji kelarutan dilakukan pada ibuprofen murni, campuran fisik dan sistem biner yang dibuat menjadi larutan jenuh. Masing-masing formula ditimbang setara dengan 15 mg ibuprofen, lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer 200 mL. Kemudian tambahkan 100 mL air suling bebas CO₂. Pengujian dilakukan selama 72 jam menggunakan alat *orbital shaker*. Setelah itu sampel disaring dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 222,0 nm (Gangadhar *et al.*, 2014).

3.3.7 Uji Disolusi

1. Pembuatan Larutan Induk Ibuprofen

Ditimbang seksama 10 mg ibuprofen dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL. Larutkan dengan dapar fosfat pH 7,2 kemudian cukupkan sampai tanda batas (konsentrasi 1000 μ g/mL). Kemudian dipipet 1 mL larutan tersebut dan masukkan kedalam labu ukur 10 mL, cukupkan dengan dapar fosfat pH 7,2 sampai tanda batas (konsentrasi 100 μ g/mL).

2. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ibuprofen

Sejumlah 0,8 mL larutan induk ibuprofen (konsentrasi 100 μ g/mL) dipipet dan dimasukkan kedalam labu ukur 10 mL. Cukupkan volume dengan dapar fosfat pH 7,2 sampai tanda batas (konsentrasi 8 μ g/mL). Ukur serapannya pada panjang gelombang 200-400 nm.

3. Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Dapar Fosfat pH 7,2

Sebanyak 0,6mL ; 0,8mL ; 1mL ; 1,2mL 1,4mL larutan induk ibuprofen (konsentrasi 100 μ g/mL) masing-masing dimasukkan kedalam labu ukur 10 mL kemudian dicukupkan dengan dapar fosfat pH 7,2 hingga tanda batas sehingga didapatkan konsentrasi bertingkat larutan analit ibuprofen 6 μ g/mL ; 8 μ g/mL ; 10 μ g/mL ; 12 μ g/mL ; 14 μ g/mL. Serapan masing-masing larutan diukur pada panjang gelombang 222,2 nm.

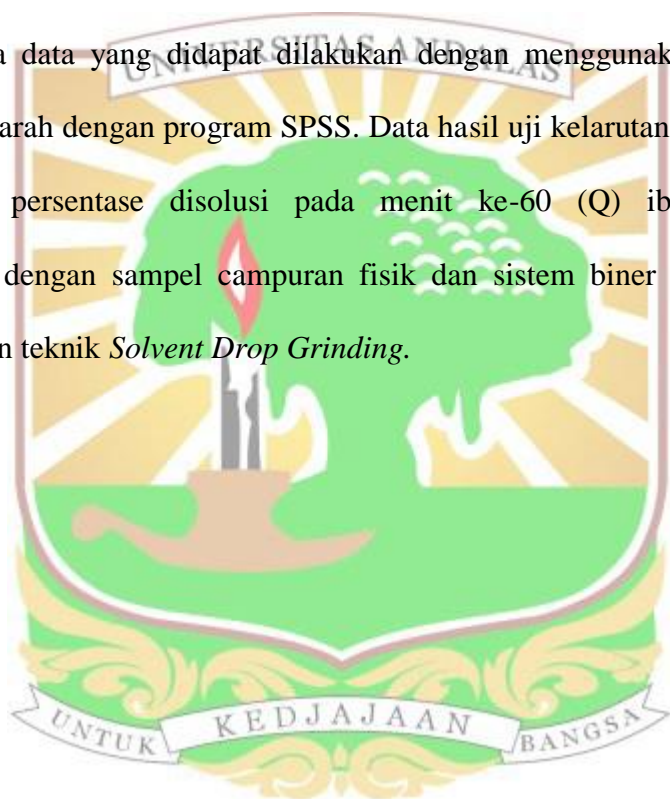
4. Penentuan Laju Disolusi

Penetapan profil disolusi dilakukan terhadap ibuprofen murni, campuran fisik ibuprofen-asam glutarat dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dengan menggunakan alat uji disolusi tipe keranjang. Labu disolusi diisi dengan medium disolusi sebanyak 900 mL dapar pospat pH 7.2. Suhu diatur pada 37⁰C \pm 0,5⁰C

dengan kecepatan 100 rpm. Sampel setara dengan 200 mg ibuprofen dimasukkan kedalam kapsul lalu masukkan dalam keranjang. Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Pada setiap pemipetan medium yang diambil, diganti dengan medium disolusi. Kemudian diukur serapan larutan pada panjang gelombang 222,2 nm. Kadar ibuprofen yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

3.4 Analisis Data

Analisa data yang didapat dilakukan dengan menggunakan perhitungan ANOVA satu arah dengan program SPSS. Data hasil uji kelarutan, profil efisiensi disolusi dan persentase disolusi pada menit ke-60 (Q) ibuprofen murni dibandingkan dengan sampel campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dengan teknik *Solvent Drop Grinding*.



Bagian dari skripsi ini tidak disetujui untuk ditampilkan

Disetujui oleh

Pembimbing I



Deni Noviza, S.Farm, M.Si, Apt

Pembimbing II



Lili Fitriani, S.Si, M.Pharm.Sc, Apt

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan :

- a. Pembentukan sistem biner ibuprofen-asam glutarat dengan teknik *Solvent Drop Grinding* menunjukkan terbentuknya campuran eutektik yang dibuktikan dengan penurunan titik leleh pada analisa DSC.
- b. Pada uji kelarutan biner ibuprofen-asam glutarat dengan metode *Solvent Drop Grinding* menunjukkan terjadinya peningkatan sebesar 2,21x dari bentuk murninya.
- c. Berdasarkan uji statistika terhadap kelarutan, efisiensi disolusi dan persen terdisolusi pada menit ke-60 dari ibuprofen murni yang dibandingkan dengan sampel campuran fisik dan sistem biner ibuprofen-asam glutarat menunjukkan adanya perbedaan yang nyata.

5.2 Saran

Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. (1989). *Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mark Publishing Company Easton.
- Alatas, F., Soewandhi, S. N., & Sasongko, L. (2014). Jurnal Sains Materi Indonesia Kelarutan dan Stabilitas Kimia Kompleks Didanosin dengan Nikotinamid atau L-Arginin. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15(2), 94–102.
- Al-hamidi, H., Asare-addo, K., Desai, S., Kitson, M., & Nokhodchi, A. (2014). The Dissolution and Solid-State Behaviours of Coground Ibuprofen – Glucosamine HCl. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1–11.
- Almarsson, Ö., & Zaworotko, M. J. (2004). Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-Crystals Represent A New Path to Improved Medicines? *ChemComm*, 1889–1896.
- Aoki, S., Okamoto, A., Danjo, K., Sunada, H., & Otuka, A. (1997). Compatibility of Ibuprofen and Ethenzamide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23(6), 561–565.
- Behera, S., Ghanty, S., Ahmad, F., Santra, S., & Banerjee, S. (2012). UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation. *Analytical & Bioanalytical Techniques*, 3(6), 1–6.
- Bian, L., Zhao, H., Hao, H., Yin, Q., Wu, S., Gong, J., & Dong, W. (2013). Novel Glutaric Acid Cocrystal Formation via Cogrounding and Solution Crystallization. *Research Article*, (8), 1292–1299.
- Chandramouli, Y., Gandhimathi, R., Rubia, B., Vikram, A., Mahitha, B., & Imroz, S. M. (2012). Review on Cocrystal as An Approach With Newer Implications in Pharmaceutical Field. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis*, 2(2), 91–100.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V. K., & Khosa, R. L. (2012). Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs by Physical and Chemical Modifications: A Recent Review. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, 2(1), 32–67.
- Dachriyanus. (2004). *Analisis Struktur Senyawa Organic Secara Spektroskopi*. Padang: Universitas Andalas.

- Davis, R. E., Lorimer, K. A., A. M., Wikowski, & Rivers, J. R. (2004). Studies of Phase Relationships in Cocrystal Systems. *Aca Transactions*, 39, 41–61.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.
- Dewi, R., Krisman, Khaironiati, & Fauziana. (2014). Karakterisasi Mikrostruktur Material Feroelektrik Ba_{0.8}Sr_{0.2}TiO₃ (BST) dengan Variasi Suhu Annealing, *XVIII*, 70–72.
- Erlianti, R., Darusalam, F., & Herawati, D. (2015). Praperlakuan Bahan Baku Glimepirid Melalui Metode Kokristalisasi Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, 3, 671–680.
- Fajri, M. Al, Darusman, F., & Putri, A. P. (2015). Karakterisasi Berbagai Kristal Glimepirid sebagai Upaya Peningkatan Kelarutan dan Disolusi. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, 545–552.
- Friedrich, H., Nada, A., & Bodmeier, R. (2005). Solid State and Dissolution Rate Characterization of Co-Ground Mixtures of Nifedipine and Hydrophilic Carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 719–728.
- Friscic, T., Childs, S. L., A. S. A., Rizvic, & Jonesa, W. (2008). The Role of Solvent in Mechanochemical and Sonochemical Cocrystal Formation: A Solubility-Based Approach for Predicting Cocrystallisation Outcome. *CrystEngComm*, 11, 418–426.
- Fukte, S. R., Wagh, M. P., & Rawat, S. (2014). Coformer Selection : An Important Tool in Cocrystal Formation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(7).
- Gandhimathi, R., Vijayaraj, S., & Jyothirmaie, M. P. (2012). Analytical Process of Drugs by Ultraviolet (UV). *International Journal of Pharmaceutical Research % Analysis*, 2(2), 72–78.
- Gangadhar, Z. A., Bhaskar, D. A., Bhaskar, G. S., & Bhanudas, S. R. (2014). Preparation and Characterization of Ibuprofen Cocrystals by Using Solvent Drop Grinding Method. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3(4), 1392–1402.
- Gozali, D., Bahti, H. H., Soewandhi, S. N., & Abdassah, M. (2012). Pembentukan Kokristal antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 103–110.

- Hashib, S. A., Anuar, N., Jamburi, N., Ahmad, N. F., & Rahim, S. A. (2015). Screening for Ibuprofen-Sachharin Co-crystal Formation In Wet Milling . *Applied Mechanics and Materials*, 755, 1002–1006.
- Issa, Y. M., Zayed, S. I. M., & Habib, I. H. I. (2011). Simultaneous Determination of Ibuprofen and Paracetamol Using Derivatives of the Ratio Spectra Method. *Arabian Journal of Chemistry*, 4(3), 259–263.
- Kadir, M. F., Shahdaat, M., Sayeed, B., Islam, R., Shams, T., Islam, S., & Sayeed, B. (2011). Study of Binary and Ternary Solid Dispersion of Ibuprofen for the Enhancement of Oral Bioavailability. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01(09), 103–107.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Farmakope Indonesia Edisi V*. Jakarta.
- Lerdkanchanaporn, S., Dollimore, D., & Evans, S. J. (2001). Phase Diagram for the Mixtures of Ibuprofen and Stearic Acid. *Thermochimica Acta*, 368(1194), 1–8.
- Mcnamara, D. P., Childs, S. L., Giordano, J., Iarriccio, A., Cassidy, J., Shet, M. S., & Park, A. (2006). Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API. *Pharmaceutical Research*, 23(8), 1888–1897.
- Narendra, N., Jeyabalan, G. S., Mukesh, K., Naresh, K., & Gurpreet, S. (2012). Simultaneous Estimatio of Famotidine and Ibuprofen in Pure and Pharmaceutical Dosage Form by UV-Vis Spectroscopy Apparatus of Standard Solutions. *International Journal of Pharmacy*, 3(4), 277–280.
- Nugrahani, I., Asyarie, S., Nurono, S., & Ibrahim, S. (2007). Solid State Interaction Between Amoxicillin Trihydrate and Potassium. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 45–57.
- PubChem. Glutaric Acid, diakses pada tanggal 1 April 2016 dari https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glutaric_acid
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1-2), 1–11.
- Roni, M. A., Dipu, M. H., Kibria, G., Rahman, F., Rony, mD R., & Jalil, R. (2011). Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Carbamazepine By Using. *Ijpsr*, 2(1), 49–57.

- Sun, C. C. (2009). Materials Science Tetrahedron-A Useful Tool for Pharmaceutical Research and Development. *Wiley InterScience*, 98(5), 1671–1687.
- Sweetman S.C. (2009). Martindale The Complete Drug Reference 36th. In *London: The Pharmaceutical Press*.
- Trask, A. V, & Jones, W. (2005). Crystal Engineering of Organic Cococrystals by the Solid-State Grinding Approach. *Topic on Current Chemistry*, 254, 41–70.
- Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J. A., Zaworotko, & Michael, J. (2006). Review Pharmaceutical Co-Crystals. *InterScience*, 95(3), 499–516.
- Vitthalrao, M. A., Kumar, F. N., & Radheshyam, B. K. (2013). Review Article Cococrystalization : An Alternative Approach For Solid Modification. *Journal Of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(4), 166–172.
- Voigt, R. (1994). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi 5*. Penerjemah Soendani, N. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Xu, L., Li, S. M., Wang, Y., Wei, M., Yao, H. M., & Sunada, H. (2009). Improvement of Dissolution Rate of Ibuprofen by Solid Dispersion Systems with Kollicoat IR Using A Pulse Combustion Dryer ystem. *J.Drugs Del. Sci.Tech*, 19(2), 113–118.
- Yuan, X., & Capomacchia, A. C. (2010). Physicochemical Studies of Binary Eutectic of Ibuprofen and Ketoprofen for Enhanced Transdermal Drug Delivery. *Drug Development and Industriar Pharmacy*, 36(10), 1168–1176.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi dengan Nikotinamida. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), 205–212.
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., & Soewandhi, S. N. (2010). Identifikasi Interaksi Fisika antara Trimetoprim danSulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi. *Majalah Farmasi Insdonesi*, 21(1), 32–39.

Bagian dari skripsi ini tidak disetujui untuk ditampilkan

Disetujui oleh

Pembimbing I



Deni Noviza, S.Farm, M.Si, Apt

Pembimbing II



Lili Fitriani, S.Si, M.Pharm.Sc, Apt